

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-041414

(43)Date of publication of application : 12.02.1992

(51)Int.Cl.

A61K 7/06

(21)Application number : 02-146967

(71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT
CO LTD
BUE MAN FUISU KORYO KK
T HASEGAWA CO LTD

(22)Date of filing : 04.06.1990

(72)Inventor : NAKAGUCHI OSAMU
KIYOTO SUMIO
UENO HIROSHI
TAKAGI KEIICHI
KATSUTA YASUHIRO

(54) HAIR GROWING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a hair tonic, containing a lower alkyl dehydrodihydrojasmonate and having inhibitory action on testosterone-5 α -reductase activity.

CONSTITUTION: The objective substance is obtained by mixing a lower alkyl dehydrodihydrojasmonate expressed by the formula (R is lower alkyl) in an amount of 0.01-2 wt.% in a hair tonic base, e.g. a base for milky lotion, cream or lotion according to a conventional method and preparing a hair tonic. Furthermore, synergistic effects are attained by suitably blending capronium chloride, Japanese swertia extract, vitamin E nicotinate, etc. The compound expressed by the formula is not limited only to one kind and two or more kinds thereof may be mixed and blended for use.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-41414

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 7/06

識別記号

庁内整理番号

7038-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)2月12日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 育毛料

⑯ 特 願 平2-146967

⑰ 出 願 平2(1990)6月4日

⑱ 発 明 者 中 口 修 大阪府豊中市中桜塚1-15-34
⑲ 発 明 者 清 遠 純 夫 茨城県つくば市並木3-17-1-405
⑳ 発 明 者 上 野 浩 東京都品川区東五反田5-2-5-401
㉑ 発 明 者 高 木 恵 一 神奈川県川崎市中原区荻宿335 長谷川香料株式会社川崎
研究所内
㉒ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
㉓ 出 願 人 ヴェ・マン・フイス香 東京都港区西麻布2丁目13番19-201号
料株式会社
㉔ 出 願 人 長谷川香料株式会社 東京都中央区日本橋本町4丁目4番14号
㉕ 代 理 人 弁理士 青 木 高
最終頁に続く

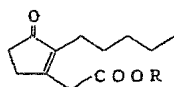
明 細 書

1. 発明の名称

育毛料

2. 特許請求の範囲

下記式(1)



(1)

(式中 R は低級アルキル基を示す)

で表されるデヒドロジヒドロジャスモン酸低級アルキルエステルを含有することを特徴とする育毛料。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、テストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害作用を有するデヒドロジヒドロジャスモン酸低級アルキルエステルを含有する育毛料に関する。

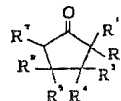
[従来の技術]

テストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害

作用を有する化合物は多数知られており、香料化合物関連物質としては、例えば、2-メチル-5-イソプロベニルシクロヘキセン-3-オン(4-カルボン)が育毛料に配合されている。また、このほかのシクロヘキセン誘導体を育毛料に配合する提案も幾つかなされている(特開昭59-53417号、同59-53418号、同59-53419号、同59-55812号、同59-55813号、同59-55814号公報など)。

[発明が解決しようとする課題]

本発明者らは先に、一般式



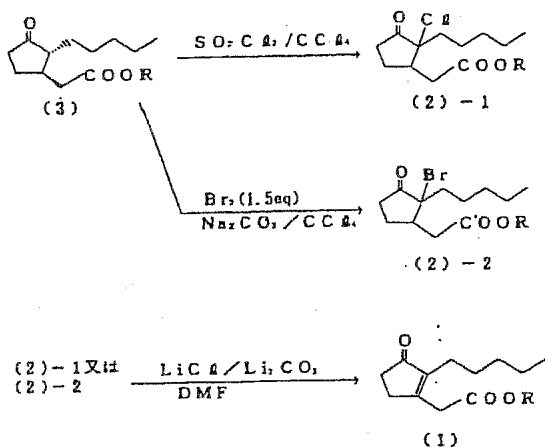
(式中、R¹が水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基またはアルコキシ基、R²及びR³が水素原子、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が水素原子または低級アルキル基を夫々意味するか、あるいはR¹及びR²が一括になってアルキリデン基又はアルケニリデン基、R³が水素原子、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷が水素原子または低級アルキル基を

それぞれ意味するか、あるいは R^1 が水素原子、ヒドロキシ基、アルキル基、アルケニル基またはアルコキシ基、 R^2 及び R^3 が一緒になって結合手、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 が水素原子または低級アルキル基をそれぞれ意味する)で示されるシクロヘキサノン及びシクロペンテノン誘導体がシクロヘキサノン誘導体に劣らぬテストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害作用を有することを見だし、これらを配合する養毛料を提案した(特開昭63-275513号公報)。

本発明者らは更に効果の優れたテストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害作用を有する化合物を検索していたところ、デヒドロジヒドロジャスモン酸低級アルキルエステル類が前記シクロヘキサノン誘導体、シクロペンテノン誘導体及びシクロヘキサノン誘導体に劣らぬテストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害作用を有することを見だし本発明を完成した。

本発明の養毛料は、下記式(1)

とができる。



(式中Rは前記したと同義)

本発明の養毛料は、種々のタイプの基剤、例えば乳液、クリーム、ローションなどの基剤に化合物(1)を常法により混合して製造される。

養毛料中の化合物(1)の配合割合は特に限定されないが、通常、0.01~2重量%が適当である。また、養毛料に配合される化合物(1)は



(式中Rは低級アルキル基を示す)

で表されるデヒドロジヒドロジャスモン酸低級アルキルエステルを含有する。

本明細書の以上および以下の記載において、本発明の範囲内に包含される定義の好適な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示がなければ、炭素原子1個ないし6個を意味するものとする。

好適な「低級アルキル基」としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル等のような直鎖又は分枝鎖アルキル基が挙げられる。

上記式(1)で表される化合物は、市場で入手することも可能であるが、例えば、それ自体既知の合成法により下記のごとくして対応するアルキルジヒドロジャスモネートより容易に合成するこ

1種類に限られず、2種類以上の化合物(1)を混合して配合してもよい。

さらに、皮膚末梢血管拡張作用を有する塩化カルプロニウム、センブリエキス、ビタミンEニコチネート等を適宜配合すれば、相乗効果が達せられる。

次に、本発明の養毛料に配合される化合物(1)のテストステロン-5 α -リダクターゼ活性阻害作用を試験例により説明する。

試験例

試験化合物:

- 1: メチルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 2: エチルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 3: n-プロピルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 4: イソプロピルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 5: n-ブチルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 6: sec-ブチルデヒドロジヒドロジャスモネート
- 7: tert-ブチルデヒドロジヒドロジャスモネート

試験方法

試験化合物の10%エタノール溶液(10 μ l)

を、ジチオスレイトール(1mM)、燐酸ナトリウム(40mM)、NADPH(50μM)、トリチウムラベルしたテストステロン(1,2,6,7-3H-テストステロン、85-105ci/μmol, New England Nuclear社製、 2.2×10^{-14} M)及びラット前立腺(SD雄性ラット、7~8週令の前立腺を摘出し、ホモジナイズしたもの; 蛋白として0.8mgを含む)の混合物(565μl)に加える。他方、コントロールとして、試験化合物を除く上記の混合物を調製し、37℃で30分間インキュベートする。反応液を酢酸エチル(1ml)で抽出し、その50μlをシリカプラスチックシート(Merck社製、Kieselgel 60 F254)に付し、酢酸エチルとシクロヘキサンの混液(1:1)で展開する。プラスチックシートはテストステロンと5-βヒドロテストステロンのバンドを分離し、夫々のバンドはAQUAZOL-2(New England Nuclear社製、5μl)中でシンチレーションカウンター(PACKAD TRI-CARB 4530)を用いて放射線活性を測定する。コントロールに対する5-βヒドロテストステロンの生成比から、5-α-

し、これを含むする育毛料は優れた育毛効果を有する。

[実施例]

以下、製造例及び実施例により本発明を更に詳細に説明する。

製造例1

メチルデヒドロジヒドロジャスモネートの製造

(1) $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 法:

四塩化炭素1000mlにジヒドロジャスミン酸メチル226g(1モル)を溶解し、水冷下に塩化スルフル160g(1.2モル)を20~28℃、2時間で滴下する。更に室温で16時間攪拌した後溶媒を回収する。反応生成物を再びトルエンに溶解し、水洗、炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いでトルエンを回収して式(2)-1のクロロ体を得た。このクロロ体を、炭酸リチウム74g、臭化リチウム87g及びDMF750mlの混合物中に滴下し、40℃で8時間攪拌する。反応液を水に注いで希釈し、次いでトルエンで抽出し飽和食塩水で

リダクターゼ活性の阻害率を算出した。

試験結果

各試験化合物の5-α-リダクターゼ活性阻害率を表1に示す。

表 1

試験化合物	阻 害 率 (%)	
	10^{-4}M	10^{-5}M
1	39.4	30.5
2	41.2	29.8
3	30.6	26.5
4	31.8	28.9
5	23.8	19.6
6	26.7	25.4
7	28.5	24.8

[発明の効果]

本発明のデヒドロジヒドロジャスモン酸低級アルキルエステルは、従来知られていたテストステロン-5-α-リダクターゼ活性阻害物質と同程度或はそれを上回る強く持続性のある阻害作用を有

洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を回収した。反応生成物を減圧蒸留して式(1)の目的化合物201g(収率90%)を得た。

B.p. 128~130℃/201mmHg

IR (ν_{max} cm⁻¹)

2958 2932 1744 1702

1649 1195 1174

PMR (90MHz)

3.73(3H,s) 3.47(3H,s) 2.58(2H,m)

2.47(2H,m) 2.21(2H,m) 1.27(6H,m)

0.87(3H,t)

CMR (90MHz)

208.74 169.30 163.29 142.92 51.91

36.36 34.09 31.54 29.48 27.69

22.98 22.17 13.67

(2) Br₂法:

500mlの反応フラスコにジヒドロジャスモン酸メチルエステル45.2g(0.2モル)、炭酸ナトリウム33.92g、四塩化炭素200mlを仕込

み、そこへ Br_2 4.8 g と四塩化炭素 20 ml の混合物を 15～25℃ に保ちながら約 2.5 時間で滴下し、更に室温で 30 分間攪拌する。反応液を 300 ml のチオ硫酸ナトリウム水溶液中に注いで過剰の Br_2 を還元する。溶媒層を分離し、飽和食塩水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を除去して式(2)-2 のプロモ体 7.6 g を得た。

次に 500 ml 4 径フラスコに DMF 160 ml、塩化リチウム 8.48 g 及び炭酸リチウム 14.8 g を仕込み、そこへ前記プロモ体 7.6 g を滴下し、約 50～55℃ で 8 時間加熱攪拌した。反応終了後冷却して 200 ml の水に注ぎ、n-ヘキサン 150 ml 及びトルエン 150 ml の混合溶媒で抽出脂溶性、食塩水で 2 回洗浄後硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を回収した。得られた粗生成物を減圧蒸留し、式(1)の目的化合物 3.5 g を得た。

実施例 1

下記組成の膏毛料を調製した。

メチルデヒドロジヒドロジスモネート 0.5 重量%

塩化カプロニウム	1.0
95% エタノール	48.0
イオン交換水	50.0
ビタミン E ニコチネート	0.5
香料	適量
着色料	適量
保存料	適量

95% エタノールにメチルデヒドロジヒドロジスモネート、塩化カプロニウム及びビタミン E を順次加え、更に攪拌下にイオン交換水並びに香料、着色料及び保存料を適量ずつ加えて溶解し、澄明な溶液を得る。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

ヴェ・マン・フィス香料株式会社

長谷川香料株式会社

代理人 弁理士 青木 高



第1頁の続き

⑦発明者 割田 泰裕 神奈川県川崎市中原区荻宿335 長谷川香料株式会社川崎研究所内